

DOKTORANTŪROS STUDIJŲ DALYKO SANDAS

Dalyko pavadinimas	Mokslo kryptis (šaka) kodas	Fakultetas / Centras	Katedra
Vaistų kūrimo principai	Chemija N 003	Gyvybės mokslų centras	Biotechnologijos Institutas
Studijų būdas	Kreditų skaičius	Studijų būdas	Kreditų skaičius
Paskaitos		Konsultacijos	1
Individualus	5	Seminarami	1

Dalyko anotacija

Žmogus-ligos-vaistas. Chemijos ir medicinos santykis.

Vaisto sąveika su veikimo vieta (drug binding). Kovalentinė sąveika, į taikinių orientuota kovalentinė sąveika, joninė arba elektrostatinė sąveika, vandeniliniai ryšiai, hidrofobinė sąveika, Van der Waals sąveika, dipolio-dipolio ir jono-dipolio sąveika, katijono- π sąveika, π - π sąveika, vandens molekulių vaidmuo sąveikoje.

Vaistų taikynys – baltymai. Fermentai, receptoriai, transporto baltymai.

Fermentai. Sąveikos modeliai: „lock and key“, „induced fit“, „conformational selection“. Fermentų slopiklių tipai: grįžtamieji- konkurenciniai, nekonkurenciniai; negrįžtamieji (pvz. slopikliai savižudžiai), alosteriniai. Kinetika: V_{max} , k_{cat} , K_M . Slopiklių giminingumas fermentui, sąveikos stiprumo įvertinimas (ΔG_b , K_d , K_b). Fermentinio aktyvumo slopinimo įvertinimas (K_i , IC_{50}). Izozimiai.

Vaisto taikynys- receptoriai. Receptorių tipai. Agonistai, antagonistai, alosteriniai antagonistai, daliniai agonistai, atvirkštiniai agonistai. Agonisto ir antagonistų kūrimo principai. Receptorių sensibilizacija ir desensibilizacija. Sąveikos stiprumo su receptoriumi įvertinimas.

Vaisto taikynys-nukleorūgštys. DNR veikiantys agentai, jų tipai. RNR veikiantys agentai, junginiai veikiantys per ribosomas, „antisense“ terapija.

Kiti vaisto taikiniai- riebalai, angliavandeniai.

Biologiniai tyrimo metodai. *In vivo*, *ex vivo*, *in vitro*, *in silico* testai.

Pirmtako (lead compound) paieška. „Hit“ paieška. Nuo „Hit“ prie „Lead“. Testavimas (skrening). Aukšto našumo „skryningas“ (HTS). Fragmentų testavimas (fragment screening). Metodai naudojami testavimui. Biofizikiniai metodai, masių spektrometrija, branduolių magnetinis rezonansas (BMR), kristalografija. Virtualus testavimas (virtual screening). Ankstyvieji toksiškumo įvertinimo metodai. Pirmtako (lead compound) paieškos būdai (pvz. gamtinių išteklių testavimas, kombinatorinė chemija ir t.t.).

Pirmtako optimizavimas (lead compound optimization). *Sąveikos su taikiniu optimizavimas.* Funkcinės grupės (pvz. amino, karboksirūgštys ir t.t.) ir jų vaidmuo optimizuojant sąveiką su taikiniu. Farmakoforo nustatymas. Strategijos naudojamos pirmtako optimizavimui (pvz. žiedo variavimas, pakaitų ir jų pozicijos variavimas aromatiniam ir heteroaromatiniame žiede ir t.t.). Izosterinės ir bioizosterinės grupės. Chiralizmas. *Patekimo prie taikinio optimizavimas.* ADME savybių optimizavimas. Panašumas į vaistą (druglikeness). Lipinski taisyklės. Veber taisyklės. Hidrofilinių/hidrofobinių savybių optimizavimas. Atsparių cheminiam ir fermentiniam degradavimui junginių kūrimas. Toksiškumo mažinimo strategijos. Provaistai ir jų taikymas (pvz. padidinti praeinamumą per membranas, prailginti vaisto veikimą ir t.t.).

Farmakokinetika. Absorbcija, pasiskirstymas, metabolizmas ir pašalinimas (absorption, distribution, metabolism, and excretion -ADME). Pirmo rato metabolizmas (the first pass effect- first-pass metabolism). Per burną naudojami vaistai. Vaisto pasiskirstymas. Farmakokinetiniai parametrai (pvz. išsivalymas (clearance (Cl)), gyvavimo puslaidis, biologinis prieinamumas (bioavailability (F)) ir kt.). Kraujo smegenų barjeras. Vaistų metabolizmas (fazė I, fazė II). Fazė I- oksidacijos reakcijos katalizuojamos P450 fermentų – sočių anglies centrų oksidacija, aminių oksidacija, eterių oksidacija, heteroatomų ir nesočių anglies centrų oksidacija. Kiti svarbūs osidaciniai fermentai-alkoholdehidrogenazės, aldehyddehidrogenazės, esterazės, peptidazės. Fazė II (pvz. metilimas, sulfato konjugatų susidarymas, glukouronido konjugatų susidarymas ir t.t.). Metabolinis stabilumas.

Kompiuterių taikymas vaistų paieškoje. Dokinimas. *De Novo* metodas. QSAR- kiekybinė struktūros-aktyvumo priklausomybė. Fizikocheminiai deskriptoriai- hidrofobiškumas- pasiskirstymo koeficientas (P), hidrofobiškumo konstanta (π). Elektroniniai deskriptoriai- Hammett konstanta. Steriniai deskriptoriai- Taft sterinė konstanta. Free-Wilson modelis. Hansch modelis. Craig diagrama. Topliss schema. 3D QSAR.

Vaisto patekimas į rinką. Patentavimas. Cheminio proceso išvystymas. Valstybinė kontrolė. Pagreitintu būdu patenkantys į rinką vaistai. Vaistai našlaičiai. Priešklinikiniai tyrimai. Toksiškumo tyrimai. *In Vivo* toksiškumo tyrimai. Metabolinio stabilumo tyrimai. Klinikiniai tyrimai. Fazė I. Fazė II. Fazė III. Fazė IV.

Pagrindinė literatūra

Graham L. Patrick An Introduction to Medicinal Chemistry.
Robert M. Rydzewski Real World Drug Discovery
C. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan The Practice of Medicinal Chemistry
J. Holenz Lead Generation
Li Di and E. H. Kerns Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design, and Methods

Konsultuojančiųjų dėstytojų vardas, pavardė	Mokslo laipsnis	Svarbiausieji darbai mokslo kryptyje (šakoje) paskelbti per pastaruosius 5 metus
Virginija Dudutienė	Dr.	<p>Dudutienė, V., Zubrienė, A., Kairys, V., Smirnov, A., Smirnovienė, J., Leitans, J., Kazaks, A., Tars, K., Manakova, L., Gražulis, S., and Matulis D. 2020. Isoform-Selective Enzyme Inhibitors by Exploring Pocket Size According to the Lock-and-Key Principle. <i>Biophysical Journal</i>, 119, 1513–1524. 10.1016/j.bpj.2020.08.037.</p> <p>Dudutienė V., Matulis D. 2019. Organic Synthesis of Substituted Fluorinated Benzenesulfonamides as Selective Inhibitors of CAIX and Other Isoforms. In: Matulis D. editor „Carbonic Anhydrase as Drug Target: Thermodynamics and Structure of Inhibitor Binding“. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 153–161. DOI: 10.1007/978-3-030-12780-0.</p> <p>Kazokaitė J., Niemans N., Dudutienė V., Becker H., Leitans J., Zubrienė A., Baranauskienė L., Gondi G., Zeidler R., Matulienė J., Tars K., Yaromina A., Lambin P., Dubois L.J., Matulis D. 2018. Novel fluorinated carbonic anhydrase IX inhibitors reduce hypoxia-induced acidification and clonogenic survival of cancer cells. <i>Oncotarget</i>, 9(42): 26800-26816.</p> <p>Zubrienė, A., Smirnov, A., Dudutienė, V., Timm, D. D., Matulienė, J., Michailovienė, V., Zakšauskas, A., Manakova, E., Gražulis, S., Matulis, D. 2017. Intrinsic Thermodynamics and Structures of 2,4- and 3,4-Substituted Fluorinated Benzenesulfonamides Binding to Carbonic Anhydrases. <i>ChemMedChem</i>. 12(2): 161-176.</p> <p>Dudutienė, V., Zubrienė, A., Smirnov, A., Timm, D.D., Smirnovienė, J., Kazokaitė, J., Michailovienė, V., Zakšauskas, A., Manakova, E., Gražulis, S., Matulis, D. 2015. Functionalization of fluorinated benzenesulfonamides and their inhibitory properties toward carbonic anhydrases. <i>ChemMedChem</i>. 10: 662-687.</p> <p>Matulis, D., Dudutienė V., Zubrienė, A Fluorinated benzenesulfonamides as inhibitors of Carbonic Anhydrase. US9725467 (B2)- 2017-08-08, US2015266900 (A1) – 2015-09-24, EP2914583 (A1) — 2015-09-09, EP2914583 (B1) — 2019-02-27.</p>

Patvirtinta Vilniaus universiteto ir Fizinių ir technologijos mokslų centro Chemijos mokslo krypties doktorantūros komitete 2021 m. rugsėjo 28 d., protokolo Nr. 610000-KT-142.

Komiteto pirmininkas prof. habil. dr. Aivaras Kareiva